

## Синтез бензиловых эфиров кверцетина

Каримова Э.Р.,<sup>\*,а,б</sup> Балтина Л.А.,<sup>б</sup> Абдуллин М.И.<sup>а</sup>, Куковинец О.С.<sup>а</sup>

<sup>а</sup> ГОУ ВПО «Башкирский государственный университет», 450078, ул. Мингажева, 100, г.Уфа.

Факс: 347 228 6257; тел: 347 228 6255; E-mail: elza-karimova@mail.ru

<sup>б</sup> Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук, 450054, пр.Октября, 71, г.Уфа. тел: 347 235 5288; E-mail: baltina@anrb.ru

Бензилирование кверцетина (КВ) в ДМСО в присутствии КОН приводит к образованию полностью или частично бензилированных эфиров КВ в зависимости от соотношения КВ и алкилирующего реагента ( $C_6H_5CH_2Br$ ). При использовании избытка  $C_6H_5CH_2Br$  в ДМСО в присутствии КОН происходит образование пента- и тетра-О-замещенных бензиловых эфиров КВ. При использовании эквимолярного количества алкилирующего агента или при его недостатке в ДМСО в присутствии КОН образуется смесь продуктов полного-О-алкилирования и три- и ди-О-замещенных эфиров КВ. Бензилирование КВ  $C_6H_5CH_2Br$  в присутствии четвертичной аммонийной соли (цетиламмоний бромида) в хлористом метиле в присутствии 10% водного раствора NaOH привело также к образованию смеси О-бензил-производных КВ, основным из которых является пента-О-бензиловый эфир КВ.

### Введение

Флавоноиды – одна из наиболее многочисленных и широко распространенных в природе групп полифенольных соединений. Флавоноиды содержатся в семенах, цветах, кожуре плодов, коре и листьях высших растений, они являются растительными пигментами, защищают ткани растений от вредного воздействия УФ-лучей, участвуют в процессе фотосинтеза и окислительного фосфорилирования, являются регуляторами транспорта ауксинов, контролирующих рост и развитие растений, обладают разносторонней биологической и фармакологической активностью и очень низкой токсичностью<sup>1,2</sup>. Отечественная промышленность выпускает ряд флавоноидных препаратов с Р-витаминной активностью, основными из которых являются рутин и кверцетин (КВ) (I), которые наряду с другими флавоноидными препаратами используются для профилактики и лечения различных заболеваний<sup>3-5</sup>, связанных с нарушением проницаемости и ломкостью стенок капилляров, а также в качестве антиоксидантов, гепато- и радиопротекторов, противовоспалительных и противоязвенных средств. Известны противогрибковые, противомикробные, противовирусные и антитромботические свойства флавоноидов<sup>1, 6-10</sup>.

Наличие нескольких гидроксильных групп, двух ароматических колец и пиранового цикла в молекуле КВ позволяет проводить его химические модификации с получением библиотек новых биологически активных производных, представляющих интерес для медицины. Настоящая работа посвящена синтезу бензиловых эфиров КВ с участием всех или нескольких гидроксильных групп. Частично бензилированные производные КВ представляют интерес в качестве удобных субстратов для химической модификации КВ и синтеза его производных по ОН группам, поскольку бензильные группы легко удаляются в мягких условиях каталитическим гидрогенолизом.

### Результаты и обсуждение

Нами проведено алкилирование КВ бензилом бромистым (рис. №1) в присутствии КОН с использованием различных соотношений алкилирующего реагента с последующим разделением продуктов реакции на колонках с силикагелем (СГ). Структуры полученных бензиловых эфиров КВ устанавливались методами ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ , ИК-, УФ- и LC/MS.

Так, при алкилировании КВ избытком бромистого бензила в ДМСО в присутствии КОН при 20-22 °С в течение 3 ч при соотношении реагентов КВ/ $C_6H_5CH_2Br$  = 1:10 ммоль была получена смесь пента-, тетра- и три-О-бензиловых эфиров КВ (II)-(IV). Выход пента-О-бензинового эфира (II) составил 66.7% после перекристаллизации из этанола-хлороформа.

Хроматографированием маточника на колонке с СГ были выделены 3,7,3',4'-тетра-О-бензиловый эфир КВ (III) (выход 38%), в котором пространственно затрудненная 5-ОН группа остается незатронутой, и три-О-бензиловый эфир КВ (IV) (выход 0.10 г, 17.5%). Ацелированием тетра-О-бензинового эфира (III) уксусным ангидридом в присутствии безводного NaOAc при кипячении получен моноацетат (IIIa) с выходом 78 %. Соединение (IV) было идентифицировано как 3,7,4'-трибензиловый эфир КВ спектральными методами.

Бензилирование КВ при использовании эквивалентного к субстрату количества  $C_6H_5CH_2Br$  (1:5 ммоль) в ДМСО в аналогичных условиях проходило с образованием смеси бензиловых эфиров (II)-(V). Хроматографированием смеси продуктов реакции на СГ были получены в чистом виде три основных соединения, которые были идентифицированы по ТСХ с метками и спектральными методами. Наиболее подвижная фракция с  $R_f$  0.9 оказалась пента-О-бензиновым эфиром КВ (II) (выход 28 %). Следующая по подвижности фракция с  $R_f$  0.8 была идентифицирована как 3,3',4',7'-тетра-О-бензинового

эфир КВ (**III**) (выход 15 %). Более полярная фракция с  $R_f$  0.2 (выход 2 %) соответствовала 4',7-ди-О-бензильному эфиру (**V**). Для установления положения бензильных групп были сняты также УФ-спектры в этаноле и с добавками 0.01% NaOAc или 0.01% NaOEt. Эфир (**V**) был также охарактеризован в виде три-О-ацетата (**Va**), полученного по стандартной методике<sup>17</sup>.

Бензилирование КВ с использованием 5 ммоль бензила бромистого в течение 24 ч привело к увеличению выхода сырого продукта и содержанию в нем ди-О-бензильного эфира КВ (**V**). Продукт представлял собой также смесь бензильных эфиров КВ, из которой с помощью КХ на СГ были выделены три основных соединения – пента- и тетра-О-бензильные эфиры (**II**) и (**III**) с выходами 29.3, 16.7%, соответственно, и ди-О-бензильный эфир (**V**) (22.9%).

Бензилирование КВ бензилом бромистым в ДМСО при соотношении реагентов 1:3 ммоль привело к образованию трудноразделимой смеси продуктов, из которой в гомогенном состоянии были выделены только три- и ди-О-бензильные эфиры КВ (**IV**) (выход 8.8%) и (**V**) (выход 20.8%). Соединение (**IV**) было идентифицировано как 3,4,7-трибензильный эфир по ТСХ с метками. Более полярное соединение было идентифицировано как 4',7-ди-О-бензильный эфир КВ (**V**) по ТСХ с заведомым образцом и спектральными методами.

Бензилирование КВ в присутствии четвертичной аммониевой соли - цетилтриметиламмоний бромида (ЦТМАБ) проводили также 5-6 ммоль  $C_6H_5CH_2Br$  в хлористом метиле в присутствии 10% водного раствора NaOH при 20-22 °С. В результате реакции были получены смеси продуктов алкилирования, из которых КХ на СГ были выделены в гомогенном состоянии пента-О-бензильный эфир КВ (**II**) (выход 10.7-13.3%), тетра-О-бензильный эфир КВ (**III**) (выход 4.5-6.1%) и ди-О-бензильный эфир КВ (**V**) (выход 6.2-8.3%), идентифицированные по ТСХ с заведомыми образцами и ЯМР-спектрам. Остальные фракции содержали неразделенную смесь продуктов реакции.

Таким образом, бензилирование КВ в ДМСО в

присутствии КОН приводит к образованию полностью или частично бензилированных эфиров КВ в зависимости от соотношения КВ и алкилирующего реагента (бензила бромистого). При использовании двухкратного избытка  $C_6H_5CH_2Br$  в ДМСО в присутствии КОН происходит образование пента- и тетра-О-замещенных бензильных эфиров КВ (**II**) и (**III**) в соотношении 1:1. При использовании пятикратного (эквиволярного) количества алкилирующего агента или при его недостатке в ДМСО в присутствии КОН образуются смеси продуктов полного-О-алкилирования, три- и ди-О-замещенные эфиры КВ. Бензилирование КВ  $C_6H_5CH_2Br$  в присутствии четвертичной аммонийной соли (ЦТМАБ) при соотношении 1:5-6 ммоль в хлористом метиле в присутствии 10% водного раствора NaOH привело также к образованию смеси О-бензил-производных КВ, основным из которых является пента-О-бензильный эфир КВ (**II**).

### Экспериментальная часть

**Алкилирование кверцетина избытком бензила бромистого (1:10).** К раствору 0.3 г (1 ммоль) КВ в 10 мл ДМСО добавили 0.56 г (10 ммоль) порошка КОН и перемешивали смесь 20 мин. Затем прибавили 1.2 мл (10 ммоль) бензила бромистого по каплям и перемешивали смесь 4 ч при 20-22 °С. Полученный раствор вылили в воду, подкисленную соляной кислотой (pH 2-3). Образовавшийся вязкий сироп красного цвета промыли водой декантацией до нейтральной реакции и высушили. Полученный продукт (1.0 г) перекристаллизовали из этанола-хлороформа. Выход пента-О-бензильного эфира КВ (**II**) составил 0.5 г (66.7%).  $R_f$  0.9 (А). Маточник хроматографировали на колонке с СГ, элюируя бензолом и смесью бензола-этанола (300:1, 200:1, 100:1, v/v, ступенчатый градиент). Гомогенные по ТСХ фракции объединили и упарили. Получили две индивидуальные фракции, которые оказались пента-О- и тетра-О-бензильными эфирами КВ (**II**) (0.05 г) и (**III**) (0.25 г),  $R_f$  0.8 (А).

**Алкилирование кверцетина избытком бензила хлористого (1:10) в смеси ДМСО и ДМФА.** К раствору 1.5 г (5 ммоль) КВ в смеси 15 мл ДМСО и

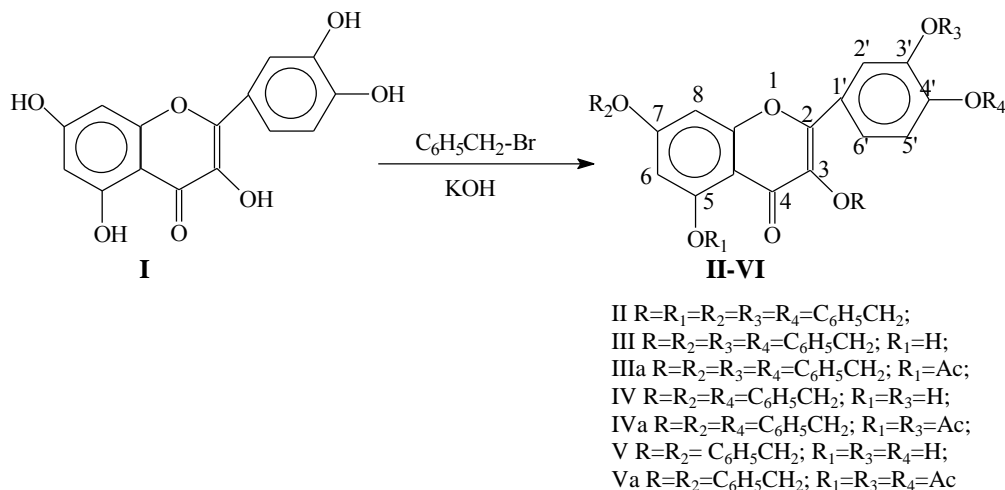


Рис. 1. Бензилирование кверцетина

35 мл ДМФА добавили 2.8 г (50 ммоль) порошка КОН и перемешивали смесь 30 мин. Затем прибавили 5.5 мл (50 ммоль) бензила хлористого по каплям и перемешивали смесь 4 ч с контролем по ТСХ при 20-22 °С. Полученный раствор вылили в воду, подкисленную соляной кислотой (pH 2-3). Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Сырой продукт (3.8 г) поместили на колонку с СГ и хроматографировали как описано выше. Получили три индивидуальные фракции с  $R_f$  0.82 (0.5 г), 0.75 (0.35 г) и 0.32 (А) (0.1 г), которые были идентифицированы по ТСХ и спектральными методами как тетра-О-бензиловый эфир КВ (III), три-О-бензиловый эфир КВ (IV) и ди-О-бензиловый эфир КВ (V). Остальные фракции содержали неразделенную смесь продуктов реакции.

Алкилирование кверцетина эквивалентным количеством бензила бромистого в ДМСО (1:5).

К раствору 0.3 г (1 ммоль) КВ в 10 мл ДМСО добавили 0.28 г (5 ммоль) порошка КОН и перемешивали смесь 20 мин. Затем прибавили 0.6 мл (5 ммоль) бензила бромистого и перемешивали смесь 4 ч с контролем по ТСХ при 20-22 °С. Полученный раствор вылили в воду, подкисленную соляной кислотой (pH 2-3). Осадок отфильтровали, промыли водой, высушили и получили 0.68 г смеси бензиловых эфиров КВ, которую хроматографировали на колонке с СГ как описано выше. Гомогенные по ТСХ фракции объединили и упарили. Получили три основные фракции, которые были идентифицированы по ТСХ с метками и спектральными методами. Наиболее подвижная фракция с  $R_f$  0.8 (0.12 г, 18.2%) оказалась тетра-О-бензиловым эфиром КВ (III). Следующая фракция с  $R_f$  0.75 (0.10 г, 17.5%) был идентифицирована как три-О-бензиловый эфир КВ (IV) и полярная фракция с  $R_f$  0.22 (0.05 г, 10.4%) совпала по ТСХ с меткой ди-О-бензилового эфира КВ (V). Остальные фракции содержали неразделенную смесь продуктов реакции и КВ.

**Алкилирование кверцетина бензилом бромистым при соотношении 1:3.** К раствору 0.3 г (1 ммоль) КВ в 10 мл ДМСО прибавили 0.28 г (5 ммоль) порошка КОН и перемешивали 20 мин. Затем прибавили 0.3 мл (3 ммоль) бензила бромистого, перемешивали смесь 4 ч с контролем по ТСХ при 20-22 °С. Разбавили смесь холодной водой, подкисленной соляной кислотой (pH 2-3), осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. Полученный продукт (0.42 г) хроматографировали на колонке с СГ как описано выше. Гомогенные по ТСХ фракции объединили и упарили. Получили две чистые фракции с  $R_f$  0.72 (0.05 г) и 0.22 (0.10 г), неразделенную смесь продуктов реакции и КВ. Более подвижная фракция была идентифицирована как 3,7,4'-три-О-бензиловый эфир КВ (IV) (выход 8.8%). Полярная фракция совпала по ТСХ и спектрам ЯМР с заведомым образцом ди-О-бензилового эфира (V)

(выход 20.8%). Остальные фракции содержали неразделенную смесь продуктов реакции и КВ.

### Общая методика ацетилирования эфиров (III-V)

Эфиры (III-V) (0.05-0.1 г) растворяли в 1-2 мл уксусного ангидрида, прибавляли 0.1-0.2 г безводного NaOAc и кипятили без доступа влаги 2 ч согласно методике<sup>18</sup>. Смесь разбавляли водой, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовали из ацетона-метанола.

**Алкилирование кверцетина бензилом бромистым в присутствии четвертичной аммониевой соли.** К суспензии 0.31 г (1 ммоль) КВ в 20 мл хлористого метилена добавили 5 мл 10% водного раствора NaOH и 0.37 г (1 ммоль) цетилтриметиламмоний бромида (ЦТМАБ). Смесь перемешивали 20 мин и прибавили по каплям 5-6 ммоль бензила бромистого. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре 19-20 ч с контролем по ТСХ. Органическую фазу отделяли, водный слой экстрагировали хлороформом и объединенную органическую фазу промывали последовательно 5% раствором соляной кислоты, водой, 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  и снова водой, сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Выход сырого продукта 0.37-0.43 г. Хроматографированием на колонке с СГ как описано выше выделяли три гомогенные по ТСХ фракции с  $R_f$  0.9, 0.8 и 0.2, которые были идентифицированы по ТСХ с метками и ЯМР спектрами как пента-О-метиловый эфир КВ (II) (выход 0.08-0.10 г, 10.7-13.3%), тетра-О-метиловый эфир КВ (III) (выход 0.03-0.04 г, 4.5-6.1%) и ди-О-бензиловый эфир КВ (V) (выход 0.03-0.04 г, 6.2-8.3%).

### Библиографический список

- 1 Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. // Флавоноиды растений. Алма-Ата: Наука, 1978. 289 с.
- 2 Лебедева Т.С., Сытник К.М. // Пигменты растительного мира. Киев: Наукова думка, 1986. 304 с.
- 3 Пронченко Г.Е. // Лекарственные растительные средства. / Под ред. А.П.Арзамасцева, И.А. Самылиной. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 288 с.
- 4 Барабой В.А. // Растительные фенолы и здоровье человека. М.: Наука, 1984. 98 с.
- 5 Машковский М.Д. // Лекарственные средства. Пособие для врачей. В 2-х т. Т.2. 14-е изд. М.: Изд-во «Новая волна», 2000. 608 с.
- 6 Кабиев О.К., Балмуханов С.Б. // Природные фенолы – перспективный класс противоопухолевых и радиопотенцирующих соединений. М.: Медицина, 1975. 56с.
- 7 Rotelli A.E., Guardia T., Juarez A.O., De la Rocha N. E., Pelzer L. E. // Pharmacol. Res., 2003. V. 48. P. 601-606.
- 8 Murota K., Terao J. // Arch. Biochem. Biophys., 2003. V. 417. P. 12-17.
- 9 Morikawa K., Nonaka M., Narahara M., Torii I., Kawaguchi K., Yoshikawa T., Kumazawa Y., Morikawa Sh. // Life Sciences, 2003. V. 74. P. 709-721.
- 10 Ares J. A., Qutt P. E. // Curr. Pharm. Design, 1998. V. 4. P. 17-36.